

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

10

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul GAUCHON

Né le 26 février 1914, à Saint-Julien-L'Ars (Vienne)
Ancien externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE

DES

ANÉMIES BENZOLIQUES

Président : M. HARVIER, Professeur

LIBRARY

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul GAUCHON

Né le 26 février 1914, à Saint-Julien-L'Ars (Vienne)
Ancien externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE
DES
ANÉMIES BENZOLIQUES

Président : M. HARVIER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1940

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE.....Pathologie chirurgicale.
 BA RIÉTY.....Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin) Hydrologie.
 BONNET..... Bactériologie.
 BOULANGER.. Chimie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET..... Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER..... Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGRETZ (H.).. Physique.
 DESOILLE.... Médecine légale.
 DIGONNET.... Obstétrique.
 DOGNON..... Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD.... Parasitologie.
 GARCIN..... Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON..... Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOUQUIN.... Pathologie médicale.
 PATEL..... Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHEL..... Physiologie.
 SÉNÈQUE.... Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU..... Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIÈVRE.. Médecine légale.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

108736

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ.....		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER...	
CHEVALLIER....		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET	
LAROCHE (G.) ...		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY	
SÉZARY			

MM.	
ECALLE.....	} Clinique obstétricale.
METZGER.....	
PORTES.....	
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

En témoignage de mon affectueuse reconnaissance.

A MA CHÈRE FEMME

A MES GRANDS-PARENTS

A MON FRÈRE JEAN ET A SA FAMILLE

MEIS ET AMICIS

A M. LE PROFESSEUR HARVIER

Professeur de clinique médicale à la Faculté de médecine

Avec ma respectueuse reconnaissance pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider ma thèse.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

A M. LE DOCTEUR TRÉMOLIÈRES

*Hommage de profond respect et vive
reconnaissance pour les précieux enseigne-
ments qu'il nous a toujours prodigués.*

A M. LE PROFESSEUR SERGENT

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ OKINCZYC

A M. LE DOCTEUR PÉRON

A M. LE DOCTEUR MOUSSOIR

A M. LE DOCTEUR HUBER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152004_0087

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE DES ANÉMIES BENZOLIQUES

Introduction.

Au cours des six premiers mois de l'année 1940, de nombreux cas d'intoxication benzolique furent constatés à Paris. Les malades, presque uniquement des femmes, travaillaient dans une usine de fabrication de pansements individuels pour les soldats. Cette usine fut sans doute installée trop hâtivement sans que fussent prévues suffisamment les mesures d'hygiène légalement applicables aux établissements utilisant le benzol. Un certain nombre d'ouvrières exposées aux émanations du dangereux liquide furent évacuées sur divers hôpitaux parisiens.

Plusieurs auteurs ont déjà étudié certains aspects de cette grave série d'intoxications. Pour notre part, nous envisagerons uniquement l'étude clinique de l'intoxication benzolique sans nous attacher aux mesures d'hygiène préventive, de surveillance constante, qui auraient pu être assurées par la direction technique et le service médical de l'établissement incriminé.

Au cours du travail que nous nous sommes fixé,

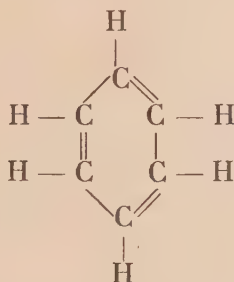
nous rapporterons les observations de huit malades, traitées dans le service de M. Trémolières, dont nous fûmes l'externe, avant la guerre.

Nous remercions vivement notre maître, M. Trémolières, qui nous a, avec une extrême bienveillance, autorisé à utiliser ces observations, M. Moussoir, qui nous a suggéré ce sujet de thèse, et Mlle Oemichen, pour les précieux conseils qu'ils nous ont prodigués au cours de cette étude.

Etude chimique.

Avant d'étudier les intoxications benzoliques, il est important de définir exactement le benzol et de bien le distinguer du benzène et des produits appelés : benzine.

Le Benzène est un corps chimiquement défini. C'est le plus simple des carbures cycliques. Sa formule est C^6H^6 .



On l'obtient surtout par distillation de la houille (distillation du benzol tiré du goudron de houille).

Le benzène pur ou cristallisable est un liquide incolore, mobile, d'odeur caractéristique. Sa densité est 0,887. Il bout à 80°31. Son point de fusion est de + 4°8. Il est très volatil, très inflammable, lourd, car sa densité de vapeur est de 2,72. Il est très peu soluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool, l'éther,

l'acétone. C'est un dissolvant organique très actif : il dissout le caoutchouc, les gommes, les résines, les couleurs d'aniline, les graisses, la gutta-percha, etc...

Il est attaqué par l'acide nitrique à froid, avec production de nitrobenzine (réaction utilisée pour la recherche et le dosage).

Le Benzol est un mélange de carbures obtenu par distillation du goudron de houille. Les produits distillant au-dessous de 200° constituent ce mélange. Le benzène est le constituant dominant. Le benzol contient en outre : du xylène, du toluène (dont le noyau benzénique semble avoir le rôle toxique), de la naphthaline, un peu de sulfure de carbone et des phénols. Notons que les phénols manquent dans le benzol lavé et rectifié utilisé généralement dans l'industrie.

Comme nous le verrons plus loin, c'est le benzène qui est l'élément le plus toxique du benzol, et qui est responsable des accidents déclanchés par ce produit : les hémopathies benzoliques sont dues surtout au benzène contenu dans le benzol, et au noyau benzénique de ses autres carbures cycliques.

Enfin on a désigné sous le nom de *Benzine* des produits très différents : dans certains pays, on appelle benzine, les essences tirées du pétrole, dans d'autres pays, on nomme benzine, le benzène pur. Or les essences de pétrole ne contiennent presque pas de benzène, le terme de benzine est donc impropre. D'ailleurs la toxicité du benzène est dix fois plus élevée que celle des essences de pétrole qui n'ont jamais

donné lieu à des accidents d'intoxication comparables à ceux provoqués par le benzène (Kohn-Abrest).

En 1924, Heim-Balsac, Agasse-Lafont et Feil ont précisé qu'on doit rejeter le terme de benzine qui porte à confusion, car il a servi tour à tour à désigner le benzène, corps chimiquement pur, et les benzols, mélanges d'hydrocarbures surtout benzéniques. Les benzols sont d'autant plus toxiques qu'ils contiennent davantage de benzène, d'où la nécessité de préciser dans chaque cas d'intoxication benzolique, la teneur en benzène du produit responsable de l'intoxication.

Etiologie de l'intoxication benzolique chronique.

1^o L'intoxication benzolique chronique est essentiellement professionnelle. La loi du 1^{er} janvier 1931, reconnaît que les professions suivantes exposent aux intoxications benzoliques :

1^o Production du benzol par distillation du goudron de houille ;

2^o Rectification de la « benzine » (C^6H^6) ;

3^o Extraction des corps gras. Dégraissage avec le benzol. Fabrication des matières colorantes. Teinturerie. Préparation de plumes. Fabrication de tissus, vêtements, chaussures, chapeaux caoutchoutés à l'aide de « benzine ».

En réalité les intoxications sont rares dans les usines où l'on extrait les benzols du goudron de

houille et dans les raffineries de benzol. Elles sont beaucoup plus fréquentes dans les industries où l'on utilise ces benzols, généralement comme solvants, et où les précautions sont habituellement moins rigoureuses. A la liste définie par la loi de 1931, nous ajouterons : les fabriques de pneumatiques, les usines de vernissage d'ailes d'avion où l'on emploie des solutions benzoliques à 30 ou 40 % (Roubinet), les ateliers de carrosserie (où l'on applique au pistolet des vernis riches en benzol).

La grande majorité des intoxications benzoliques survenues au cours de l'année 1940 et en particulier celles dont nous rapportons les observations sont survenues dans une usine de paquets de pansements individuels pour les soldats, qui utilisait une colle caoutchoutée contenant 95 à 97 % de benzène (d'après l'analyse du Professeur Fabre).

Nous rappellerons, simplement pour mémoire, car nous sortons du travail que nous nous sommes tracé, qu'il existe à côté des intoxications professionnelles, de loin les plus fréquentes, des intoxications thérapeutiques (emploi du benzène dans le traitement des leucémies) et des intoxications par suicide (ingestion de doses plus ou moins importantes de benzol ou surtout de benzène).

2^o La voie de pénétration du toxique est avant tout la voie respiratoire. C'est pourquoi ces intoxications se déclarent surtout dans les ateliers étroits et mal ventilés où les vapeurs très volatiles du benzène se concentrent rapidement. Dans sa thèse, Dumas rap-

porte qu'il a trouvé une concentration moyenne de 1 ‰ de benzène dans les ateliers où se sont produites des intoxications chroniques. Pour Kohn-Abrest, « tout atelier dans lequel l'odeur de benzène est nettement perceptible en contient plus de 1 mgr. par litre d'air et doit être classé comme insalubre ». Dans un cas cité par Legge, la concentration en vapeur de benzène de l'atmosphère était seulement de 3 p. 100.000. Lehmann et ses collaborateurs ont fait sur eux-mêmes une expérimentation courageuse et ont noté qu'une concentration de 20 gr. par m³, entraîne la syncope en 30 minutes.

Accessoirement, le toxique peut pénétrer par voie cutanée, chez des ouvriers et des ouvrières obligés de manipuler des gants et d'autres objets à dégraisser dans des bacs remplis de benzène. L'enduit protecteur grasseux de la peau est dissous par le benzène qui entre également par les excoriations des mains. Il est certain que chez ces ouvriers la voie cutanée est accessoire ; penchés sur ces bacs de benzène, ils absorbent surtout le toxique par inhalation.

La voie digestive est exceptionnelle : il s'agit d'une erreur, d'un suicide, ou d'une intoxication thérapeutique.

3° Le terrain joue un très grand rôle dans l'intoxication par le benzol. Duguet a insisté longuement sur ce rôle, et P.-E. Weil, met en cause le sol hémattique des malades dans les hémopathies benzoïques.

En effet, des ouvriers travaillant dans les mêmes

conditions sont très inégalement frappés : certains ouvriers ont des signes d'intoxication grave alors que d'autres, entrés à l'usine à la même date, n'ont encore aucun trouble ou présentent seulement une légère modification de la formule sanguine. On peut noter ainsi les influences de :

- a) l'âge : les adolescents et les adultes jeunes sont les plus sensibles.
- b) du sexe : les femmes sont bien plus facilement atteintes comme le montrent les statistiques de P. E. Weil qui l'explique par la sensibilité plus grande du sol hématique féminin.
- c) de la grossesse (Rivet et Guédé, Brindeau, Dumas). Brindeau a noté deux belles observations de femmes travaillant dans une usine utilisant le benzol et n'ayant eu aucun trouble jusqu'à leur grossesse qui a déclenché rapidement un purpura grave.
- d) la race : les israélites d'Europe centrale sont particulièrement sensibles (Duvoir).
- e) des tares : l'alcoolisme (Gabalda, Delarue) est un facteur aggravant.
- f) l'hérédité : des cas familiaux ont été signalés par Schneider, Dumas et par Ovary qui rapporte dans sa thèse deux cas familiaux, peu concluants car les intoxiqués travaillaient chez eux dans de mauvaises conditions d'hygiène.
- g) l'hypovitaminose C : comme l'ont montré Cathala, Bolgert et Grenet, en 1936, l'hypo-

vitaminose C serait une prédisposition à l'intoxication par le benzol. Roubinet (1939) accorde la plus grande importance à l'hypovitaminose C, et considère les injections de vitamine C comme un moyen thérapeutique important dans les intoxications benzoliques.

Etude historique des travaux sur l'intoxication chronique par le benzène.

Longtemps, seuls les troubles nerveux des intoxications aiguës furent décrits. Raynal, d'Alfort, par des expériences sur des chevaux (1854), Perrin en 1860, sur des cobayes, Gabalda en 1879, sur le lapin, notent les troubles suivants : agitation, titubation, chute, convulsions, mort rapide dans le coma.

En 1879, Guyot décrit une intoxication aiguë avec convulsions et coma chez un ouvrier travaillant dans une usine utilisant la benzine.

Sautesson, le premier, en 1897 présenta 9 cas de purpuras hémorragiques avec anémie et obtint chez le lapin, outre les troubles nerveux habituels, des hémorragies pulmonaires et gastro-intestinales, constatées à l'autopsie.

1^o Action sur les hématies : En 1907, Langlois et Desbouis, injectent à des animaux de faibles doses de benzol ; ils obtiennent une augmentation du taux des hématies et concluent à l'action hématopoïétique du benzol. Mais en 1907 également, Sabrazès, Muratet, et Pajaud, en injectant des doses plus fortes obtiennent au contraire une anémie profonde et

progressive et une diminution de l'hémoglobine. Comme conclut Israël, en 1934, avec de petites doses, on obtient une polyglobulie, alors qu'avec des doses plus fortes et une intoxication plus prolongée, le chiffre d'hématies diminue.

2° Action sur les leucocytes : Sabrazès, Muratet et Pajaud, en 1907, puis Selling, en 1909, montrent que des injections de benzol au lapin donnent une leucopénie, frappant surtout les polynucléaires. Cette constatation est la base de l'application thérapeutique du benzol pour traiter les leucémies (Koranyi, 1912).

Or en 1928, Lignac en injectant de très faibles doses de benzol à des souris (0 cc. 0001, une fois par semaine) obtint non plus une leucopénie, mais au contraire un état leucémique. Alors que le benzol à plus forte dose est leucotoxique, à très faible dose il stimule la leucopoïèse.

Les expériences de Lignac ont été confirmées en clinique par la constatation de 3 cas de leucémies benzoliques, survenues chez des ouvriers employés dans des usines de benzol (cas de Delore, 1928 et de P. E. Weil, 1932).

3° Action sur les thrombocytes : Duke en 1915, montre la diminution du taux des plaquettes sanguines chez des lapins intoxiqués. Ce fait est confirmé par Hultgren. En 1926, Hurwitz note la diminution de la thrombine.

4° Action sur le sérum sanguin : Rusk en

1914, Hetkoën en 1916, constatent la diminution des agglutinines et des précipitines, dans le sang d'un animal intoxiqué. Les anticorps apparaîtront moins vite chez cet intoxiqué qui résistera mal aux maladies infectieuses. Ces faits sont confirmés par Winternitz et Hirschfelder (1913), Dazzi (1921) constate dans le sérum d'animaux intoxiqués une leucolysine qui persiste longtemps après l'intoxication de ces animaux. Israël a montré par une observation clinique chez un ouvrier intoxiqué et expérimentalement chez l'animal, le peu de résistance au staphylocoque opposé par un intoxiqué par le benzol.

Résultats d'autopsies. Anatomie pathologique.

Les premiers auteurs qui n'avaient étudié que les intoxications benzoliques aiguës avaient été frappés par la teinte rouge vif des viscères et des muscles des sujets morts, teinte semblable à celle des intoxications par l'oxyde de carbone.

Au contraire, les autopsies des sujets morts d'une intoxication chronique, surtout avec grosse anémie, montrent une pâleur très marquée et générale des viscères et des muscles.

Les hémorragies sont fréquentes, soit piqueté hémorragique des différents organes, soit hémorragies plus importantes qui ont déclanché la mort ; hémorragies gastro-intestinales, méningées (Dérobert), rénales.

L'examen des viscères au microscope montre une dégénérescence graisseuse très nette : du myocarde, du foie, des reins dont l'endothélium des tubes contournés est complètement détruit, des vaisseaux.

Un examen d'autopsie est particulièrement intéressant, c'est celui des organes hématopoïétiques dont Selling, en 1909, a découvert l'aplasie au cours des

intoxications benzoliques. La moelle osseuse est de coloration jaunâtre, très pâle. En coupe, on note une aplasie caractéristique de l'intoxication benzolique, car cette aplasie atteint essentiellement le tissu myéloïde et le tissu érythroblastique, en respectant, plus ou moins, le tissu lymphoïde.

En effet, on ne trouve plus de mégacaryocytes, plus de myélocytes, plus de polynucléaires (aplasie myéloïde totale), presque plus d'érythroblastes (aplasie érythroblastique presque totale), mais souvent des lymphocytes en nombre encore notable (aplasie lymphoïde souvent légère).

Selling, par des autopsies pratiquées sur de nombreux animaux, a noté qu'en règle générale le tissu lymphoïde est bien moins altéré que le tissu myéloïde, mais que dans certaines intoxications particulièrement intenses il peut aussi devenir complètement aplasique.

L'autopsie des sujets morts d'intoxication benzolique nous explique ainsi une constatation clinique importante : la leucopénie avec mononucléose relative due à la destruction élective des polynucléaires par le benzol.

Les ganglions : rouge vif ont des sinus contenant des plasmocytes et grands mononucléaires en diminution notable.

La rate : foncée, ne contient aucun élément myéloïde. Dans les sinus béants on trouve peu d'hématies, quelques lymphocytes.

Étude clinique.

L'anémie benzolique est exceptionnellement pure : en particulier dans les cas d'intoxications graves, le syndrome anémique s'associe étroitement au syndrome purpurique et au syndrome leucopénique avec agranulocytose. Dans certains cas, tel ou tel syndrome peut dominer très nettement le tableau. Nous étudierons ces cas particuliers, au chapitre des formes cliniques, préférant décrire, d'abord, une anémie benzolique telle qu'elle se présente presque toujours, c'est-à-dire avec des signes d'atteinte des différentes fonctions des organes hématopoïétiques. Le tableau clinique est généralement celui de l'« aleucie hémorragique », décrite par Franck et constitué par trois symptômes essentiels : l'anémie, les hémorragies cutanées, la leucopénie avec hypogranulocytose.

A) Premières manifestations d'une anémie benzolique.

Les premiers troubles accusés par les malades sont variables. Ce sont : *des troubles généraux* : une asthénie progressivement croissante, avec amaigrissement,

malaise général, et bientôt des tendances lipothymiques ; souvent des troubles digestifs : anorexie, digestions pénibles et nausées.

Les poussées fébriles avec frissons sont fréquentes. D'ailleurs, MM. Léchelle, Coste, Thieffry et Cuadrano ont noté récemment que c'est souvent un épisode fébrile, d'aspect pseudo-grippal, qui nécessite l'interruption du travail. Ils rapportent le cas d'une malade, entrée à l'hôpital avec un tracé thermique en plateau à 40°, tel qu'on avait pensé d'abord à une infection typhique.

Des troubles purpuriques : pétéchies, ecchymoses, accompagnés parfois de troubles hémorragiques : épistaxis, gingivorragies, à l'occasion de brossage de dents. Notons, surtout, chez la femme, la fréquence des métrorragies attirant parfois l'attention à une période où les signes généraux sont encore peu importants.

De nombreux auteurs (Newton, Schneider, etc...), ont insisté sur la possibilité d'une longue période de latence avant le déclenchement de troubles manifestes. C'est pendant cette période de latence que le médecin d'usine doit s'efforcer de dépister les *petits signes de benzolisme* par des examens cliniques et hématologiques systématiques et périodiques, chez tous les employés exposés aux vapeurs de benzol. Il pourra alors, prendre à temps toute mesure utile pour enrayer le développement d'une intoxication latente.

1° L'interrogatoire lui fera connaître l'asthénie, les hémorragies, surtout les métrorragies.

2° Des pesées périodiques mettront en évidence l'amaigrissement.

3° L'examen physique pourra montrer une pâleur, des taches purpuriques.

4° Mais l'examen hématologique devra être pratiqué même si l'interrogatoire et l'examen clinique sont négatifs. A défaut d'une anémie nette, il peut exister un signe d'alarme dont l'importance a été signalée par P. E. Weil : la *leucopénie avec granulopénie* ; en effet les granulocytes sont les premiers atteints, alors que parfois l'anémie n'est pas encore notable.

B) L'anémie benzolique constituée : l'altération de l'état général de l'intoxiqué qui continue son travail, malgré les signes d'alarme, s'aggrave, souvent rapidement : l'asthénie, l'amaigrissement, l'anorexie, les troubles gastro-intestinaux s'accroissent ; la fièvre est constante.

Si l'anémie est suffisamment marquée, elle se manifestera par des *troubles fonctionnels* : une dyspnée d'effort ou même permanente, des palpitations, des algies précordiales.

Enfin le malade a fréquemment des *troubles hémorragiques* de gravité variable : des épistaxis, des gingivorragies, des métrorragies surtout, plus rarement : des hémoptysies, des hémorragies intestinales, des hémorragies rétinienne.

Dérobot, Duvoir, Lenoir et Claude ont cité des cas mortels par hémorragie cérébrale ou méningée.

L'examen du malade. La teinte anémique est nette : les téguments sont pâles, blanc cireux, parfois un peu infiltrés d'œdème, les muqueuses sont décolorées.

On recherchera avec soin les *taches purpuriques*, simples pétéchies ou larges ecchymoses, plus ou moins nombreuses, mais constantes.

L'examen de la bouche révélera souvent une *stomatite* avec fétidité de l'haleine, la malade accuse dans ce cas une douleur buccale spontanée ou lors des repas.

Les gencives qui saignent parfois légèrement sont souvent rouges, tuméfiées. La langue peut être le siège d'une glossite décrite par Hunter, et caractérisée par de petites ulcérations, des taches rouges sur le bord de la langue. Nous verrons plus loin que les lésions buccales peuvent être plus importantes, prendre un caractère nettement nécrotique, caractéristique de l'agranulocytose.

L'examen sanguin avec numération globulaire est très important. Il donne des résultats très caractéristiques de l'anémie, benzolique.

1° *L'anémie* peut être très prononcée : 700.000 hématies par mm³ dans un cas de Laignel-Lavastine et dans un cas de Flandin. 1.000.000 dans un cas de Faure-Beaulieu et Lévy-Bruhl et dans un cas de Mazel.

L'hémoglobine est abaissée, mais généralement d'une manière à peu près parallèle au taux d'hématies, car

la valeur globulaire est voisine de l'unité ; cependant elle dépasse souvent un peu l'unité, l'anémie benzoïque est plutôt hyperchrome.

Dans les cas favorables d'anémie benzoïque où l'activité médullaire existe toujours (*formes plastiques*), on trouve des éléments jeunes qui prouvent cette activité : des normoblastes, des mégalo-blastes, des hématies granuleuses ou granulo-filamenteuses, des hématies polychromatophiles. La mégalocytose est constante, bien que l'augmentation de la taille des hématies soit plutôt légère (Claisse). L'anisocytose, la poïkilocytose, ont une signification identique, de bon pronostic. Au contraire, lorsque l'activité médullaire est disparue (*anémies aplastiques*), on ne retrouve plus ces formes jeunes, qui ont donc une grosse valeur de pronostic.

2° *La leucopénie avec granulopénie* : C'est Selling qui le premier mit en évidence, en 1909, la leucopénie avec granulopénie, ou plus exactement avec neutropénie.

C'est un signe très précoce, un signe d'alarme comme nous l'avons vu. Quand le nombre de leucocytes descend au-dessous de 1.200, ce qui est assez fréquent, le pronostic est très sombre (Duvoir), il est tombé à 600 dans un cas de Laignel-Lavastine.

La neutropénie est surtout accentuée dans les formes graves aplastiques. Dans un cas de Flandin, le taux de granulocytes était de 2 % pour, cependant, 1.600 leucocytes.

L'éosinophilie est assez fréquente, parfois importante, 13% dans un cas récent de Léchelle, 39 % dans une des observations que nous rapportons. La plupart des auteurs (Oettinger, Ovary) considèrent cette éosinophilie comme un signe de bon pronostic. Léchelle est moins affirmatif car, dans une de ses observations une éosinophilie survint 10 jours avant la mort. L'apparition dans le sang d'éléments jeunes de la série myéloïde (myélocytes, myéloblastes) est de bon pronostic et prouve que la fonction myéloïde de la moelle existe toujours (anémie plastique).

3^o La *thrombopenie* notée par Duke en 1915 et par Franck, la même année, conditionne l'apparition des troubles purpuriques et hémorragiques. Dans certains cas elle peut être très importante : 14.000 dans un cas mortel de Merklen.

Des recherches complémentaires sont nécessaires : le *temps de saignement* est généralement augmenté ; parfois plus d'une demi-heure ; le *temps de coagulation*, est variable, parfois très augmenté, parfois normal ; on note souvent l'*irrtractibilité du caillot*. Le *signe du lacet* est souvent positif. Ces troubles de la coagulation, le *signe du lacet* sont surtout manifestes dans les formes purpuriques.

La *ponction sternale* enfin, est un examen de grosse valeur, car il permet d'étudier l'état des fonctions hématopoïétiques de la moelle osseuse. Si l'anémie est plastique, c'est-à-dire si les fonctions hématopoïétiques existent toujours, le myélogramme montre

de nombreux éléments jeunes : normoblastes, lymphocytes, myéloblastes.

On note de nombreuses karyokinèses. Au contraire, dans les anémies aplastiques, le myélogramme montre une moelle, à larges alvéoles, presque vides où les éléments normaux sont devenus rares. L'atteinte de la série myéloïde est surtout manifeste : on ne retrouve que quelques très rares myélocytes ou polynucléaires ; quelques hématies. La série lymphoïde est relativement moins atteinte : quelques lymphocytes. Les mégacaryocytes sont presque inexistantes.

En Amérique, M. Askron a mis en évidence des *variations des sulfates urinaires* au cours de l'intoxication benzolique. Ces variations peuvent servir de pronostic puisque les taux les plus bas correspondent aux cas graves et les taux les plus élevés aux cas curables. M. Lœper a insisté récemment (5 juin 1940) sur l'intérêt qu'il y aurait à appliquer en France cette méthode de pronostic. Le soufre de l'organisme bloque le benzol, dit M. Lœper, il y aurait intérêt à donner aux intoxiqués par le benzol du soufre sous forme d'hyposulfite de soude.

Formes cliniques.

I. — Suivant la prédominance d'un syndrome on peut distinguer :

1° *La forme anémique* sans tendance hémorragique, sans signe de purpura, assez fréquente dans les intoxications légères, mais exceptionnelle, dans les cas

graves. Pourtant P. E. Weil et Lehman, en 1933, ont décrit une anémie hyperchrome benzénique grave sans manifestation hémorragique ;

2° *La forme purpurique* : où le purpura et les hémorragies dominent nettement le tableau. « Le benzol suscite des purpuras présentant toutes les formes possibles, suivant les localisations, le nombre et l'importance des hémorragies » (P. E. Weil). Dans cette forme, les pétéchies, les ecchymoses sont nombreuses, et il existe souvent de véritables hématomes sous-cutanés. Les hémorragies sont fréquentes et peuvent entraîner la mort par hémorragie intestinale, par hématomérose, plus rarement par l'hémorragie cérébrale (Lenoir et Claude) ou méningée (Derobert).

Alors que l'anémie, la leucopénie peuvent être modérées, la thrombopénie est très marquée, inférieure à 50.000, les temps de saignement et de coagulation très allongés, le signe du lacet positif (Agasse-Lafont).

Brindeau a cité un cas d'anémie benzolique hémorragique sans purpura ;

3° *Formes avec prédominance de la leucopénie et de la granulopénie* :

— Au début, il peut exister une leucopénie et une neutropénie, très notable, véritable signe d'alarme, alors que l'anémie n'existe pas encore. (Newton, Heim et Agasse-Lafont, P. E. Weil et plus récemment Léchelle).

— Merklen et Israël ont rapporté un cas mortel avec *aleucie complète* : il n'y avait plus un leucocyte

dans le sang périphérique, alors que l'anémie était relativement peu importante (2.900.000 hématies).

— Enfin dans certains cas à granulopénie particulièrement accentuée, peuvent apparaître des lésions ulcéro-nécrotiques plus ou moins graves, décrites par Schultz, et dues à l'agranulocytose.

L'infection spirillaire massive due à l'absence de la résistance opposée normalement par les leucocytes est la cause de ces lésions nécrotiques (P. E. Weil).

Stomatite : nous avons déjà vu qu'une stomatite légère avec glossite de Hunter, gingivite, fétidité de l'haleine est assez fréquente dans les anémies benzoliques.

Ces troubles peuvent être d'intensité très variable, depuis la simple rougeur des muqueuses jusqu'à la nécrose grave qui envahit le tissu osseux sous-jacent et donne de gros troubles généraux.

Récemment, Léchelle a rapporté un cas mortel de nécrose gingivale, avec fonte du maxillaire, au cours d'une anémie benzolique.

Angine : l'angine nécrotique est également fréquente : dans sa forme grave, c'est une angine accompagnée de gros signes généraux (température à 40°, typhos). La gorge est rapidement envahie par des fausses membranes qui peuvent simuler la diphtérie maligne avant de tomber en découvrant des escarres noirâtres.

4° *Forme avec leucocytose* : M. Léchelle a rapporté récemment un cas d'anémie benzolique avec leucocy-

tose légère et progressive : 7.500, 8.700 puis 25.000. Pour M. Aubertin il s'agit d'une forme qui relie l'hé-mopathie benzolique courante, avec neutropénie, à la leucémie d'origine benzolique, très rare, mais dont trois cas ont été rapportés par M. P. E. Weil et par M. Delore.

II. — Duvoir a insisté sur *les anémies benzoliques avec syndromes nerveux*, étudiées également par Faure-Beaulieu et Lévy Brühl (un cas) et Laignel-Lavastine (un cas). Ce syndrome nerveux qu'on peut d'ailleurs retrouver dans toute anémie grave à type pernicieux, est constitué par une sclérose combinée.

Dans le cas de Laignel-Lavastine le malade avait une exagération des réflexes tendineux des quatre membres, une trépidation épileptoïde des deux pieds, mais pas de signe de Babinski.

III. — **Formes cliniques suivant l'évolution.**

Comme P. E. Weil, nous pouvons envisager :

1^o *Les anémies plastiques* de bon pronostic. Ainsi que nous l'avons déjà vu, la ponction sternale nous montre que les fonctions hématopoïétiques réagissent encore contre la destruction des hématies et des granulocytes. Les normoblastes, les lymphocytes, les myéloblastes sont encore nombreux.

L'examen hématologique révèle la présence de formes jeunes : normoblastes, hématies granuleuses ou granulo-filamenteuses ; myélocytes. La poïkilo-

cytose, l'anisocytose ont une valeur identique. Cette forme aboutit généralement à la guérison en un temps plus ou moins long. Mais si l'ouvrier reste exposé aux vapeurs de benzène, ou même si le traitement institué n'est pas suffisamment actif, la forme plastique peut se transformer plus ou moins vite en une forme aplastique ;

2° *Les anémies aplastiques* sont de pronostic grave.

La ponction sternale, examen capital, montre la destruction plus ou moins complète des fonctions hématopoïétiques. La moelle à peu près vide d'éléments a l'aspect vacuolaire, en moelle de sureau. A l'examen hématologique on ne trouve plus de formes jeunes et en particulier aucun normoblaste. Ces formes aplastiques n'ont aucune tendance à la guérison et évoluent vers la mort. Cette évolution peut être très rapide. Flandin et Roberti, dans un cas mortel, ont noté une baisse de 2.110.000 à 774.000 hématies dans les 3 jours qui ont précédé la mort.

Observations.

Tous les cas d'anémies benzoliques, dont nous rapportons ci-après les observations, concernent des ouvrières travaillant depuis le début de la guerre dans la même fabrique de pansements individuels.

Ces ouvrières étaient chargées de coller des enveloppes de toile caoutchoutée dans lesquelles elles enfermaient les pansements individuels. La colle utilisée était placée dans des récipients largement ouverts posés sur des tables. Les ouvrières faisaient le collage au pinceau, respirant ainsi largement et sans interruption les émanations toxiques.

Le professeur Fabre analysant cette colle y a décelé 95 à 97 % de benzène pur C^6H^6 . Comme nous l'avons vu, la toxicité des produits benzoliques est proportionnelle à leur teneur en benzène, d'où il découle que cette colle est tout particulièrement toxique.

En fait, presque toutes les ouvrières employées à ce travail furent plus ou moins sévèrement touchées; certaines furent soignées à domicile, alors que les plus sérieusement atteintes devaient être hospitalisées.

Observation n° 1

M^{me} P..., 21 ans, entrée le 27 février 1940, sortie le 4 avril.

La malade, qui travaille depuis le 4 janvier, c'est-à-dire depuis près de 2 mois à la fabrique de pansements individuels où elle est colleuse, entre à l'hôpital Boucicaut parce que depuis le 19 février elle a des hémorragies, parce qu'elle se sent de plus en plus fatiguée et parce qu'elle a de la fièvre.

Le 19 février, en sortant de la piscine où elle vient de prendre un bain, elle note l'existence de larges ecchymoses sur ses cuisses et sur ses mains.

Le 21 février, elle a des gingivorragies prolongées et assez abondantes.

Le 24 février, ses règles commencent avec plusieurs jours d'avance, ce qui ne lui est jamais arrivé auparavant et elles sont bien plus abondantes que d'habitude.

Depuis qu'elle a commencé à travailler à la fabrique de pansements, elle a perdu peu à peu son appétit et se sent un peu fatiguée. Cette asthénie qui s'est accentuée depuis 15 jours est devenue encore plus forte le 25 au soir. La malade prend sa température qui est de 38°. Le 26 au matin sa température monte à 39° et à 40° le soir.

Examen. — A l'inspection, la malade paraît assez asthénisée, mais ses téguments et ses muqueuses sont peu décolorés.

On trouve de très nombreuses ecchymoses sur sa poitrine, sur la face antérieure des cuisses et à la malléole externe gauche. Il y a un hématome sur la face externe de la cuisse gauche.

En outre, il y a quelques pétéchies très disséminées. Les signes buccaux sont peu accentués : on note un peu de fétidité de l'haleine, une légère stomatite. Au fond du palais existent des petites érosions. D'ailleurs la malade a fréquemment mal à la gorge depuis 15 jours. La gencive saigne au niveau de l'incisive supérieure droite.

Le foie est normal, la rate percutable sur 3 travers de doigt, les poumons sont normaux, mais on trouve à l'auscultation du cœur un léger souffle systolique de la pointe. La tension artérielle est de 12-6. La température de la malade est de 39°, 4, le matin. Une numération globulaire pratiquée dès l'entrée de la malade dans le service a montré de gros troubles sanguins (voir le tableau).

- une anémie : 3.090.000 hématies par mm³.
- une leucopénie très marquée : 1.100 leucocytes, avec mononucléose relative puisqu'il y a 90 % de mononucléaires.
- une thrombopénie : 27.300 plaquettes.

Le temps de coagulation est de 17 minutes, le temps de saignement de 16 minutes.

Une ponction sternale pratiquée le 29 février 1940, donne les résultats suivants :

Polynucléaires neutrophiles.....	9	} 18 %
— éosinophiles.....	9	
— basophiles.....	0	
Lymphocytes.....	23	} 70 %
Moyens mononucléaires.....	47	
Monocytes.....	3	%
Ombres de Gumprecht.....	5	%
Myélocytes.....	3	%
Cellules de Turk.....	1	

très nombreuses hématies sur le frottis.

Le traitement institué est le suivant :

— Une injection d'extrait hépatique de 2 cc. chaque jour, pendant toute la durée du séjour à l'hôpital.

— Une injection de 10 cc. de nucléotides pentosiques tous les jours, pendant 12 jours.

Des transfusions sanguines, à la moyenne de 300 gr. par transfusion, faites le 4 mars, le 8 mars, le 14 mars, le 22 mars.

— Enfin, comme traitement anti-hémorragique, il lui est donné, chaque jour, 4 gr. de chlorure de calcium, *per os*, pendant 6 jours.

L'amélioration n'est pas immédiate, la fièvre persiste aux environs de 40° pendant une semaine, la formule sanguine du 1^{er} mars montre une aggravation de l'anémie et de la leucopénie, cependant que le 2 mars apparaît une hémorragie sous-conjonctivale gauche. Mais à partir du 4 mars, l'amélioration est

manifeste. Sous l'effet des nucléotides pentosiques, nous assistons à une reprise rapide de la formule blanche : 2.450 (le 4 mars), 3.200 (le 7 mars), 5.150 (le 11 mars), le 20 mars le taux des leucocytes est sensiblement normal : 6.850. Or, l'évolution du taux d'hématies n'a pas été parallèle. Au contraire, l'anémie a augmenté ; le 7, il n'y a plus que 2.400.000 hématies alors que le taux des leucocytes a déjà triplé, et c'est seulement à partir du 16 mars qu'on assiste à la reprise des hématies, beaucoup plus lente. Le taux de 4.000.000 n'est dépassé que le 1^{er} avril. Il faut noter que dès que la formule blanche de la malade commence à s'améliorer, alors que pourtant les hématies baissent encore, il y a manifestement une amélioration parallèle des signes généraux, car la fièvre de la malade disparaît d'une manière définitive. L'asthénie est bien moins grande, l'appétit renaît, la malade reprend rapidement du poids (2 kgr. en 3 semaines). Il nous faut noter encore dans cette observation, la hausse inusitée des éosinophiles qui ont atteint 39 % des leucocytes, le 3 avril 1940.

A sa sortie de l'hôpital, le 4 avril, la malade qui n'a plus eu d'hémorragie depuis le 2 mars, est apyrétique, son asthénie a disparu, elle a près de 4.000.000 de globules rouges, 9.860 globules blancs, 163.000 plaquettes sanguines, son temps de saignement est normal (5 minutes), son temps de coagulation a encore augmenté (14 minutes).

Observation N° 2.

Mme N..., 28 ans, entrée le 19 avril 1940, sortie le 20 mai 1940.

La malade travaille depuis six semaines à la fabrique de pansements individuels. Depuis lors elle est fatiguée et son appétit a diminué. Elle est venue consulter à l'Hôpital Boucicaut, parce que depuis ses dernières règles, il y a 10 jours, elle a des hémorragies génitales répétées, d'abord des ménorragies, puis des métrorragies, avec des caillots. Elle est admise dans le service de chirurgie. L'examen gynécologique est absolument négatif ; l'interrogatoire révèle la profession de la malade, et permet de penser à une intoxication benzolique. La malade est alors transportée, le 23 avril, dans le service de Médecine de M. Trémolières.

A son entrée, son état général paraît bon. Malgré sa température à 39°, avec un pouls rapide à 120, elle n'est pas très asthénisée.

Examen. — Ses téguments sont de coloration presque normale, mais ses muqueuses sont très décolorées.

En dehors de ses hémorragies génitales, elle n'a eu aucune autre hémorragie : ni gingivorragie, ni épistaxis. Pas d'ecchymoses ni de pétéchies sur la peau.

Il n'y a pas de stomatite ; cependant un peu d'infection buccale avec fétidité de l'haleine aurait été constatée en chirurgie.

Le cœur, les poumons, le foie, la rate, les réflexes

sont normaux, la tension artérielle abaissée à 8-4.

Une numération globulaire pratiquée le 23 avril montre : une anémie à 2.095.000, une leucopénie assez importante (1.550) avec agranulocytose modérée (48 % de mononucléaires).

Le temps de saignement est de 15 minutes, le temps de coagulation de 8 minutes. Il n'y a pas de signe du lacet.

Le traitement institué le 23 est le suivant :

Hépatrol : injection de 2 cc. à 4 cc., tous les jours.

Nucléotides pentosiques : 10 cc., tous les jours jusqu'au 11 mai.

Enfin des transfusions : de 250 cc. en moyenne, pratiquées le 24 avril, le 27 avril, le 4 mai et le 17 mai.

L'amélioration de l'état général est rapide ; dès le 25 la malade est apyrétique et elle le restera, l'asthénie a diminué. La numération sanguine pratiquée le 26 avril montre une hausse déjà sensible du taux des leucocytes : 2.680, cependant que les hématies continuent à baisser.

Mais les numérations suivantes montrent que la courbe des hématies remonte, plus lentement cependant que celle des leucocytes qui ont dépassé le chiffre normal le 10 mai (10.400). On cesse alors les nucléotides pentosiques et, aux numérations suivantes, le taux des leucocytes se stabilise autour de la normale.

La malade a des règles normales au début du mois de mai, son poids s'améliore, elle prend 1 kilo en une semaine, et elle sort le 20 mai, avec 3.840.000 hématies.

NUMÉRATION GLOBULAIRE. FORMULE LEUCOCYTAIRE

de Mme N...

	22-4-40	26-4-40	29-4-40	1-5-40	6-5-40	10-5-40	15-5-40	20-5-40	27-5-40
<i>Hématies</i> par mm ³	2.095.000	1.765.000	2.790.000	2.890.000	2.830.000	3.440.000	3.125.000	3.840.000	3.565.000
Hémoglobine %.....	32	34	50	57	54	64	60	74	75
Valeur globulaire.....	0,76	0,99	0,91	1	0,96	0,94	0,95	0,97	1,05
Anisocytose.....	++	++	+	+	++	+	+	++	++
Poikilocytose.....	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hématies nucléées %.....	+	1							
<i>Leucocytes</i> par mm ³	1.550	2.680	4.400	5.800	6.800	10.400	8.500	7.050	11.750
Polynucléaires neutrophiles	49	49			66				
» éosinophiles %.....	3	3			2				
» basophiles	3	52			0				
Lymphocytes %.....	15	5			2				
Moyens mononucléaires %.....	24	27			24				
Grands mononucléaires %.....	9	9			6				
Monocytes.....									
Ombres de Gumprecht.....		3							
Myélocytes.....		4							

Observation N° 3.

Mme G..., 27 ans, entrée le 2 mars 1940, sortie le 10 mars 1940.

Cette malade est en traitement à la consultation de la Porte pour une syphilis. Comme elle travaille dans l'usine de pansements individuels, on pense à l'utilité de lui faire un examen systématique pour dépister éventuellement une intoxication benzolique latente. Et le 4 février 1940, on lui fait une numération globulaire, bien qu'elle n'ait : ni asthénie, ni amaigrissement, ni pâleur nette, ni hémorragie, ni purpura.

On trouve une formule sanguine bien caractéristique (V. tableau) : anémie légère avec 3.740.000 hématies, leucopénie modérée avec 3.100 leucocytes, avec agranulocytose modérée (60 % de polynucléaires dont 7 éosinophiles). Comme l'atteinte est malgré tout peu importante, on lui conseille d'abandonner son travail mais on ne l'hospitalise pas.

On la convoque pour le 1^{er} mars, en vue d'une nouvelle numération sanguine. Or la formule sanguine se montre bien moins satisfaisante ; l'anémie est légèrement accentuée (3.660.000), mais la leucopénie est à 2.500, sans agranulocytose d'ailleurs.

Les signes généraux sont encore rares : pas d'amaigrissement, peu d'asthénie. La seule anomalie est une légère fièvre à 38 à son entrée.

L'examen : pas de pâleur nette. Aucun signe de purpura, pas d'hémorragie, cependant le temps de coa-

NUMÉRATION GLOBULAIRE. FORMULE LEUCOCYTAIRE

de Mme G...

Dates	4-2-1940	1 ^{re} -3-40	8-3-40	5-4-40
Hématies par mm ³	3.740.000	3.660.000	4 060.000	4.460.000
Hémoglobine %.....	88	83	86	85
Valeur globulaire.....	1,18	1,13	1,05	0,96
Anisocytose	+	+	+	+
Poikilocytose	+	+	+	+
Hématies nucléées %.....	1	1	1	1
Plaquettes par mm ³	102.000		114.000	
Leucocytes par mm ³	3.100	2.500	4.150	4.650
Polynucléaires neutrophiles	52	66	67	64
» éosinophiles } %	7	3	1	2
» basophiles } %	1	1	1	0
Moyens mononucéaires	29	16	14	17
Grands mononucéaires	3	3	6	7
Lymphocytes	8	10	7	10
Myélocytes		1	3	

gulation est de quinze minutes ; le temps de saignement est normal (5 minutes). Le foie, la rate, le cœur, les poumons, le système nerveux, sont normaux.

Comme Mme G... ne paraît pas très malade, on lui fait seulement une injection de 2 ampoules de 1 cc. d'extrait hépatique chaque jour. Il n'a pas été injecté de nucléotides pentosiques, car le cas ne paraît pas assez grave pour motiver ce traitement. Le 8 mars, la malade sort du service avec 4.060.000 hématies et 4.150 leucocytes.

Notons qu'une numération pratiquée un mois plus tard le 5 avril montre que les hématies sont à un taux presque normal : 4.460.000, alors que le taux de leucocytes s'est peu modifié : 4.650. Sans doute l'absence de nucléotides pentosiques dans le traitement, est-elle la cause d'une reprise aussi lente des leucocytes.

Observation N° 4.

Mme R..., 32 ans, entrée le 5 mai 1940, sortie le 25 mai 1940 (sur sa demande).

Cette malade est venue consulter, comme Mme N... (2^e observation), pour des hémorragies génitales apparues depuis une huitaine de jours. L'examen gynécologique est absolument négatif. L'interrogatoire révèle que la malade travaille à la fabrique de pansements individuels, on pense à la possibilité d'une intoxication benzolique. Mme R... est admise dans le service de M. Trémolières.

NUMÉRATION GLOBULAIRE. FORMULE LEUCOCYTAIRE

de Mme R...

	6-5-1940	10-5-1940	15-5-1940	20-5-1940
Hématies par mm ³	2.735.000	3.720.000	3.940.000	3.500.000
Hémoglobine %.....	74	68		82
Valeur globulaire.....	1.39	0,91		1,17
Anisocytose modérée.....	+	+	+	+
Poikilocytose.....	+	+	+	+
Hématies nucléées %.....	3			
Leucocytes par mm ³	5.040	5.800	7.150	5.950
Polynucléaires neutrophiles	63		62	
» éosinophiles	0		1	
» basophiles	0		1	
Lymphocytes.....	5		7	
Moyens mononucéaires.....	25		22	
Grands mononucéaires.....	6		7	

Il n'y a pas de fièvre, l'asthénie est assez marquée. On ne note pas de pâleur nette des téguments, ni des muqueuses. Il n'y a pas d'ecchymoses. Sauf ses métrorragies, la malade n'a aucune hémorragie. L'examen de la bouche ne montre pas de stomatite.

La numération globulaire (voir tableau) met en évidence une anémie nette à 2.735.000, mais une leucopénie peu marquée : 5.040 avec légère agranulocytose.

Le traitement habituel est institué :

- 1 cc. d'extrait hépatique injectable tous les jours jusqu'au 15 mai.
- 10 cc. de nucléotides pentosiques tous les jours.
- Transfusion sanguine de 200 cc. le 6 mai et de 300 cc. le 23 mai.

Les métrorragies disparaissent et le 10 mai, le taux des hématies est passé à 3.720.000, puis à 3.940.000 le 15 mai, date à laquelle le taux des leucocytes est normal (7.150).

Observation N° 5.

Mlle M..., 38 ans, entrée le 30 mai 1940, sortie le 17 juin 1940.

La malade est traitée pour une syphilis à la consultation de médecine, depuis environ 1 an. Comme elle est un peu fatiguée et comme elle travaille à la fabrique où ont eu lieu les cas précédents d'intoxication, on lui fait automatiquement une numération

globulaire, le 10 avril 1940. Le résultat est sensiblement normal. Mais une deuxième numération, le 24 mai, indique une anémie à 3.620.000 et une leucopénie à 4.900 avec agranulocytose (36 polynucléaires seulement). La malade entre le 30 mai dans le service de médecine.

La malade est assez fatiguée, mais elle n'a eu aucune hémorragie : ni épistaxis, ni gingivorragie, ni métrorragie, sa température est normale.

Examen. — La pâleur paraît peu marquée.

Il n'y a pas d'ecchymoses ni de pétéchies.

D'ailleurs, le temps de saignement (5 minutes $1/2$) et le temps de coagulation (5 minutes $1/2$) sont normaux.

Le cœur, les poumons, le foie, la rate, le système nerveux sont normaux.

Le B.-W. est douteux : l'urée sanguine est de 0 gr. 27.

Le traitement est le suivant :

— 2 cc. d'extrait hépatique, en injection, tous les jours jusqu'au 17 juin.

— 10 cc. de nucléotides pentosiques, en injection tous les jours jusqu'au 10 juin.

— 1 transfusion sanguine de 200 cc. le 11 juin.

L'amélioration est rapide et le 3 mai, la malade a 4.400.000 hématies, 5.700 leucocytes avec 65 polynucléaires %. L'asthénie de la malade a disparu. Le taux des hématies subira d'ailleurs une légère baisse au cours des examens suivants, alors que les leucocytes dépassent rapidement la normale.

NUMERATION GLOBLAIRE. FORMULE LEUCOCYTAIRE

de M^{lle} M...

Dates	10-4-1940	24-5-40	3-6-40	10-8-40	15-6-40
<i>Hématies</i> par mm ³	4.430.000	3.620.000	4.400.000	3.750.000	4.280.000
Hémoglobine %.....	75	85	81	85	85
Valeur globulaire.....	0,85	1,19	0,91	1,13	0,99
<i>Plaquettes</i> par mm ³			450.000		
<i>Leucocytes</i> par mm ³	7.500	4.900	5.700	9.000	8.650
Polynucléaires neutrophiles %.....	60 } 68 %	34 } 36 %	60 } 65 %	54 } 56 %	72 } 82 %
— éosinophiles %.....	6 } 2	0 } 2	3 } 2	2 } 0	10 } 0
— basophiles %.....	2 } 2	2 } 2	2 } 2	0 } 0	0 } 0
Lymphocytes %.....	5 } 32 %	16 } 52 %	11 } 35 %	15 } 40 %	14 } 18 %
Moyens mononucléaires %.....	23 } 4	28 } 8	21 } 3	25 } 0	14 } 4
Grands mononucléaires %.....	4 } —	8 } —	3 } —	0 } —	4 } —
Ombres de Gumprecht %.....	—	12	—	—	—
Monocytes.....	—	—	—	3	—
Myélocytes.....	—	—	—	1	—

Nota : La première numération (10-4-1940), a été faite un mois et demi avant l'entrée de la malade à l'hôpital.

Observation N° 6.

Mme P..., 21 ans, entrée le 30 mai 1940, sortie le 13 juin 1940.

La malade est amenée à l'hôpital en ambulance, car elle est très fatiguée et très pâle. Il y a donc des signes généraux importants qui, chez cette femme travaillant à la fabrique de pansements individuels, nous orientent d'emblée vers une anémie benzoïque.

Les signes hémorragiques sont discrets : les dernières règles de la malade furent plus abondantes que d'habitude, mais elle n'a eu ni gingivorragie, ni épistaxis...

Il n'y a pas de fièvre.

Cette malade est très pâle et ses muqueuses sont très décolorées. Elle a quelques taches ecchymotiques sur les bras.

La numération globulaire (voir le tableau), donne, pourtant, un résultat inattendu en présence d'un tableau général si important :

L'anémie est discrète (4.470.000 le 30 mai, puis 3.970.000 le 4 juin), il n'y a pas de leucopénie, aucune tendance à l'agranulocytose, mais une thrombopénie manifeste à 80.000.

Le temps de saignement est de 3 minutes $1/2$, le temps de coagulation de 14 minutes $1/2$.

Le cœur, les poumons, le foie, la rate, le système

NUMÉRATION GLOBLAIRE. FORMULE LEUCOCYTAIRE.

de Melle P...

	Dates				
	30-5-1940	3-6-1940	8-6-1940	12-6-1940	
<i>Hématies</i> par mm ³	4.470.000	3.970.000	3.370.000	4.290.000	
Hémoglobine %.....	80	84	85	85	
Valeur globulaire.....	0,89	1,06	1,26	1	
Hématies nucléées.....	—	—	1	—	
<i>Plaquettes</i> par mm ³	80.000	120.000			
<i>Leucocytes</i> par mm ³	8.350	7.050	8.100	8.300	
Polynucléaires neutrophiles %.....	78	58	67		
« éosinophiles %.....	0	0	0	68 %	
« basophiles %.....	0	1	1	1	
Lymphocytes %.....	16	13	9	32 %	
Moyens mononucléaires %.....	4	25	22		
Grands mononucléaires %.....	0	2	1		
Monocytes %.....	1	—	1	1	
Ombres de Gumprecht %.....	1	1	—	—	

nerveux sont normaux. La tension artérielle est de 13 1/2-6.

Le traitement est le suivant : 2 ampoules de 1 cc. d'extrait hépatique, en injection tous les jours.

Mais la numération du 4 juin montre une baisse des leucocytes et surtout une agranulocytose (59 % de polynucléaires). On fait donc une injection de nucléotides tous les jours.

Et la numération du 8 juin montre que la tendance à la baisse des leucocytes et la tendance à l'agranulocytose sont immédiatement enrayées, alors que l'anémie a encore progressé (3.370.000).

Cependant à partir du 8 juin, l'amélioration est complète, l'anémie retrecède à 4.290.000, l'asthénie tend à disparaître.

Observation N° 7.

Mme L..., 36 ans, entrée le 6 juin 1940, sortie le 11 juin 1940.

Il s'agit encore d'une malade traitée à la consultation de la Porte pour une syphilis. Comme on sait qu'elle travaille à la fabrique de pansements individuels, on lui fait automatiquement une numération globulaire le 30 mai. Cette malade est très fatiguée, mais n'a jamais eu ni hémorragie, ni ecchymose. On ne note pas de pâleur. Les poumons, le cœur, le foie, la rate, les réflexes sont normaux. La tension artérielle est de 12-9 1/2. Il n'y a pas de fièvre.

Le temps de saignement (8 minutes 1/2) et le

FORMULE SANGUINE. NUMÉRATION GLOBULAIRE

de Mme L...

Dates	* 28 mai 1940	7 juin 1940	10 juin 1940	30 août 1940
<i>Hématices</i> par mm ³	4.070.000	4.180.000	3.935.000	4.140.000
Hémoglobine %	95	90	84	90
Valeur globulaire.....	1,18	1,08	1,05	1,08
<i>Plaquettes</i> par mm ³		95.000		
<i>Leucocytes</i> par mm ³	4 500	8.000	6.300	4.050
Polynucléaires neutrophiles }	52	57	38	70
» éosinophiles } %	4	4	1	1
» basophiles }	2	0	0	1
Lymphocytes }	14	9	2	2
Moyens mononucéaires } %	22	23	56	25
Grands mononucéaires }	3	7	0	1
Ombres de Gumprecht %	3			
Monocytes %			2	

* *Nota* : La première numération fut faite à la Consultation de la Porte, huit jours avant l'entrée de la malade dans le service.

temps de coagulation sont normaux (8 minutes $1/2$).

La numération globulaire montre :

— une anémie très légère (4.070.000 hématies par mm^3).

— une leucopénie légère : 4.500, avec granulopénie légère à 58 %.

une thrombopénie à 95.000.

L'atteinte paraît peu importante. Aussi le seul traitement est constitué par des injections d'extrait hépatique. Or il est manifeste que dans ce cas, où il n'a pas été donné de nucléotides, la granulopénie tend à s'aggraver puisque le 10 juin elle n'a plus que 39 % de granulocytes.

OBSERVATION N° 8.

Mme C..., 33 ans, entrée le 4 juin 1940, sortie le 18 juillet 1940.

La malade ne travaille plus depuis un mois à la fabrique de pansements où elle était colleuse.

Or, depuis un mois, elle se sent de plus en plus fatiguée, a souvent des frissons, surtout le soir, mais n'a jamais pris sa température : elle a des tendances lipothymiques et a d'ailleurs été amenée dans le service de M. Trémolières, à la suite d'une syncope dans le métro.

A son entrée, cette malade est fébrile : sa température est de 39° . Elle est très pâle et ses muqueuses sont décolorées. Elle n'a jamais eu d'hémorragie, n'a

pas d'ecchymose. L'examen buccal est négatif, il n'y a pas de stomatite. Le cœur, les poumons, le foie, la rate, les réflexes sont normaux, la tension artérielle est de 12-7.

La formule sanguine montre une forte anémie avec 1.850.000 hématies par mm^3 , une leucopénie avec 4.450 leucocytes par mm^3 , sans agranulocytose. Il y a thrombopénie : 27.000 plaquettes par mm^3 , seulement.

Le temps de coagulation est de 9 minutes, le temps de saignement de 11 minutes.

Le traitement est le suivant :

- Des transfusions sanguines de 300 gr : le 6 juin, le 10 juin, le 14 juin, le 18 juin, le 26 juin, le 2 juillet, le 8 juillet, le 14 juillet.
- Une injection de 2 à 4 cc. d'extrait hépatique chaque jour.
- Une série d'injections de nucléotides pento-siques est commencée dès le premier jour. Mais après deux injections, il est impossible de continuer les nucléotides, car la température de la malade monte aussitôt à 40° et on pense que les nucléotides peuvent avoir déclenché cette recrudescence de la fièvre.

Comme la malade a, malgré tout, 4.500 leucocytes à son entrée dans le Service, on abandonne les nucléotides. Mais ces deux seules injections de nucléotides semblent avoir provoqué un mouvement ascendant de la formule blanche (6.000 leucocytes le 8 juin), ce

NUMÉRATION GLOBLAIRE. FORMULE LEUCOCYTAIRE

de Mme C...

Dates	4-6-40	8-6-40	12-6-40	19-6-40	23-6-40	27-6-40	30-6-40	4-7-40	9-7-40	16-7-40
<i>Hématies</i> par mm ³ (en millions)	1,850	2,290	2,040	2,780	2,830	2,980	3,440	3,210	3,770	3,825
Hémoglobine %	43	45	48	49	56	56	67	72	78	87
Valeur globulaire	1,16	1	1,17	0,90	1	0,97	0,97	1,12	1,05	1,14
Anisocytose	++	+	+	+	+	++	++	++	+	+
Poikilocytose	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hématies nucléées %	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Plaquettes</i> par mm ³	27.000	30.000		66.000		53.000	65.000			
<i>Leucocytes</i> par mm ³	4.450	6.000	2.000	2.100	2.400	2.900	2.650	3.350	2.750	2.500
Polynucléaires neutrophiles %	72		49		52	52	62	42	58	40
— éosinophiles %	0		0		0	0	3	0	1	3
— basophiles %	0		1		0	1	1	2	0	1
Lymphocytes %	0		8		10	10	2	5	3	3
Moyens mononucléaires %	20		35		32	29	29	36	27	38
Grands mononucléaires %	6		5		6	3	1	2	2	3
Monocytes %	2		2			5	1	3	2	3
Ombres de Gumprecht %							1	10	1	7

mouvement n'est d'ailleurs, que passager, car le 12 juin, le taux des leucocytes s'effondre à 2.000.

L'état général paraît s'aggraver ; l'asthénie augmente ; la malade maigrit, un état subfébrile persiste. Seule l'anémie diminue un peu.

Le 19 juin, le taux des leucocytes est toujours aussi bas (2.100). Il apparaît une ecchymose du dos de la main gauche, alors que la malade n'avait eu aucune manifestation purpurique ou hémorragique.

En présence d'une formule sanguine aussi défavorable, on recommence les nucléotides, le 21 juin. La température, revenue à la normale les jours précédents, est heureusement peu influencée cette fois : il n'y a qu'un léger mouvement subfébrile à 38°, chaque soir. Malheureusement on ne peut faire qu'une série incomplète de 6 injections, car le produit manque totalement. L'action de leucopoïèse est assez nette (2.400, le 23 juin ; 2.900, le 27 juin ; 3.350, le 4 juillet). Mais le taux des leucocytes retombe rapidement à 2.750, puis à 2.500.

Seule l'anémie s'est améliorée et la malade sort le 18 juillet avec près de 4 millions d'hématies, mais seulement 2.500 leucocytes.

Discussion.

I. — Discussion des signes cliniques.

a) Dans deux de nos observations, le début s'est fait par des métrorragies qui dominaient le tableau à tel point que ces malades ont été dirigées d'abord vers un service de chirurgie, où la première de ces malades (observation n° 2) est restée 4 jours avant d'être transportée dans le service de médecine. En effet, sans la notion de la profession de la malade, le diagnostic étiologique de ces formes d'aspect pseudo-chirurgical, est parfois délicat. On s'orientera grâce au toucher vaginal négatif, à l'interrogatoire qui nous fera connaître la profession de la malade et son exposition aux vapeurs de benzol, enfin à la formule sanguine tout à fait caractéristique : l'anémie peut être mise sur le compte des métrorragies, mais la leucopénie avec agranulocytose nous oriente rapidement vers le diagnostic d'anémie d'origine benzolique.

b) Dumas, en 1934, a déjà noté l'apparition souvent retardée des accidents graves. Des malades soustraits à l'action nocive du benzène depuis parfois un mois, peuvent néanmoins faire une anémie progressive grave.

Une des malades dont nous rapportons l'observation (obs. n° 8) est d'ailleurs dans ce cas : c'est certainement la malade dont l'anémie fut la plus difficilement réductible.

Cette malade interrompit son travail pour une raison absolument indépendante d'une altération de sa santé, qui était satisfaisante au début du mois de mai, un mois avant son entrée à l'hôpital.

Or, comme nous l'avons vu, alors qu'elle n'était plus soumise à l'action du toxique, elle fut prise d'une asthénie croissante, de tendance lypothymique, de frissons répétés, et entra à l'hôpital le 4 juin, à la suite d'une syncope survenue dans le métro. L'état général fut assez grave : grosse asthénie, grande pâleur, fièvre oscillant entre 39 et 40°, anémie à 1.850.000 hématies, leucopénie avec 2.000 leucocytes. Et malgré le traitement, apparût le 19 juin une ecchymose du dos de la main alors qu'elle n'avait jamais eu d'hémorragie auparavant.

Une conclusion prophylactique s'impose. Il ne faut pas croire qu'il soit suffisant de conseiller à un malade présentant les toutes premières manifestations sanguines d'une intoxication benzolique de changer de travail ; il faut encore le surveiller par des examens hématologiques, pendant une période d'au moins un mois pour essayer d'empêcher le cas échéant une anémie progressive grave tardive.

c) La fièvre est un phénomène que nous avons constaté dans presque tous les cas. Mais nous notons que cette fièvre tend à disparaître, dans les cas

favorables, très rapidement et définitivement parfois en 2 ou 3 jours, sous l'effet du repos et du traitement. Nos courbes thermiques sont en effet presque toutes identiques.

d) La formule sanguine nous a toujours fourni des résultats caractéristiques de l'intoxication benzolique : anémie, leucopénie avec agranulocytose, thrombopénie.

Nous n'avons noté une éosinophilie importante que dans la 1^{re} observation, où cette éosinophilie atteignit le chiffre inusité de 39 %. Cette éosinophilie sembla marquer nettement l'évolution favorable, car elle progressa : 12, puis 32, puis 33, puis 39, à une période où l'amélioration des autres symptômes était manifeste. (M. Léchelle a trouvé récemment comme chiffre maximum 13 % dans une de ses observations.)

Nous avons eu fréquemment des formes jeunes : des hématies nucléées, des myélocytes, ainsi que de l'anisocytose, de la poïkilocytose ; ces formes existaient surtout dans les cas nettement favorables et semblent bien avoir une valeur de bon pronostic.

Enfin nos observations montrent qu'il faut accorder une grande importance à la formule blanche qui conditionne en partie les signes généraux. L'asthénie, en particulier, nous a paru être non seulement en rapport avec l'anémie, mais aussi avec la leucopénie.

Dans plusieurs cas (observations n° 1, n° 2, n° 5), le traitement donna une hausse rapide des leucocytes, alors que l'anémie restait stationnaire ou même

augmentait encore. Pourtant on notait une amélioration manifeste de l'état général, et surtout l'asthénie diminuait nettement.

Dans une observation récente de M. Villaret, une malade intoxiquée au cours de la même série d'intoxications, est dans un état général très grave, avec 1.185.000 hématies, mais, surtout, seulement 400 leucocytes (12 % de granulocytes). Un traitement par l'extrait hépatique ramène en 5 jours le taux d'hématies à 1.950.000, mais la leucopénie s'abaisse encore : 300 leucocytes, et la malade meurt dans l'adynamie complète malgré le relèvement du taux des hématies.

D'autre part, M. Léchelle, a noté récemment chez des malades intoxiquées dans la même usine, tout une série d'accidents nécrotiques (angines en particulier) dues aux états agranulocytaires. Dans notre première observation, la malade est entrée avec une légère angine d'aspect ulcéreux, de même nature. Il nous paraît donc très important de traiter d'une manière énergique et précoce la leucopénie au même titre que l'anémie. Car la leucopénie et la granulopénie ont une grosse valeur pronostique, conditionnent en grande partie l'état général du malade, et peuvent entraîner des complications d'ordre nécrotique.

2° Discussion du traitement.

a) Pour lutter contre l'anémie, l'extrait hépatique fut employé en injection intra-musculaire, à la dose de 2 cc., parfois 4 cc., par jour, généralement pen-

dant toute la durée du traitement. En outre, dans les cas plus graves, des transfusions sanguines à la dose moyenne de 300 cc. furent faites, deux fois par semaine parfois.

b) Contre la leucopénie et la granulopénie on a employé les nucléotides pentosiques. On utilisait des ampoules de 10 cc. d'une solution isotonique, à 7 % de l'ensemble des 4 nucléotides dérivés de l'acide nucléique de levure.

Chaque jour on faisait une injection intramusculaire ou sous-cutanée de 10 cc. du produit. On arrêta la série d'injections à 12 ou 15, ou lorsque le taux des leucocytes avait nettement dépassé le taux normal. Ces injections que les malades trouvèrent douloureuses furent bien supportées au point de vue général. Dans un cas seulement (observation n° 8), les nucléotides semblent avoir déclenché une poussée fébrile, les deux fois où ils furent employés chez la malade. Ce mouvement fébrile fut d'ailleurs léger (38° chaque soir la deuxième fois).

Le résultat obtenu par ce traitement fut chaque fois rapide et durable. Alors que l'anémie était encore sur une courbe décroissante, malgré le traitement anti-anémique, la formule blanche remontait déjà. La formule rouge la suivait rapidement dans ce mouvement ascendant. Mais dès le début de la remontée des leucocytes, on avait une amélioration très notable de l'état général. La granulopénie se réduisit aussi vite que la leucopénie.

Dans l'observation n° 8, nous l'avons vu, on a dû abandonner les nucléotides pentosiques, après la 2^e injection car ils avaient déclenché une poussée fébrile à 40°. Comme la malade avait malgré tout 4.450 leucocytes, sans neutropénie, on s'est contenté de traiter alors son anémie qui était de 1.850.000 hématies. Ces deux seules injections de nucléotides ont fait monter le taux de leucocytes à 6.000, 4 jours, mais par suite de l'interruption de cette série de nucléotides l'action fut temporaire et rapidement les leucocytes retombèrent à 2.000 ; l'état de la malade s'altéra davantage malgré la diminution de l'anémie, elle fit des troubles purpuriques alors qu'elle n'en avait jamais eus auparavant. On reprit alors les nucléotides mais le produit manqua à la sixième injection. L'action fut pourtant manifeste, le taux des leucocytes remonta à 3.350, mais par suite d'une série trop courte, il retomba bientôt à 2.500, la neutropénie persista avec 44 %.

De même dans l'observation n° 3, on n'a pas utilisé les nucléotides, car la malade était peu atteinte (anémie à 3.660.000, leucopénie à 2.500 sans agranulocytose), et qu'on préférait réserver les ampoules restantes aux autres intoxiquées. Or l'amélioration du taux des leucocytes fut très limitée, la malade à sa sortie avait 4.060.000 hématies et 4.150 leucocytes.

Donc, dans ces deux cas où les nucléotides pentosiques ne furent pas utilisés la formule blanche est restée longtemps stationnaire.

Les travaux de Doan ont expliqué le mode d'action des nucléotides qui agissent sur la moelle en la stimu-

lant à la fabrication de myéloblastes, qui se transforment en myélocytes, qui deviennent eux-mêmes des polynucléaires. Les nucléotides pentosiques agissant sur la formation des granulocytes, sont donc particulièrement indiqués dans la leucopénie benzolique, puisque celle-ci est essentiellement due à une granulopénie.

Conclusions

Nous pouvons résumer ainsi nos conclusions :

1^o L'étude de la formule blanche nous montre que, dans les hémopathies benzoliques, le taux des leucocytes a une très grosse importance au point de vue du pronostic et conditionne en grande partie l'état général du malade. L'asthénie, en particulier, n'est pas seulement le fait de l'anémie, mais encore le fait de la leucopénie.

Tant qu'on ne voit pas remonter la formule blanche, on ne peut pas considérer que l'amélioration soit satisfaisante.

2^o Puisque le taux des leucocytes a une si grande importance pour l'évolution de la maladie, il faut faire remonter rapidement le nombre de leucocytes au taux normal. Les injections de nucléotides pentosiques nous ont donné, chaque fois que nous les avons utilisées, un résultat rapide et durable. Alors que l'anémie augmentait encore, malgré le traitement antianémique, la leucopénie et la granulopénie diminuaient déjà, suivies ensuite par la régression de l'anémie. Mais du simple fait de l'augmentation des leucocytes

on avait déjà une amélioration très notable de l'état général.

3^o Nous n'avons noté qu'un unique cas d'éosinophilie, mais elle a atteint progressivement le taux inusité de 39 %, au sommet d'une courbe croissante coïncidant avec une amélioration nette.

4^o Chez la femme, il faut insister sur la fréquence du début par des métrorragies paraissant isolées, qui, dans deux de nos cas, ont orienté d'abord les malades vers les services de chirurgie.

L'absence de signes gynécologiques, l'anamnèse et une numération globulaire pourront renseigner le chirurgien sur l'origine de ces métrorragies.

5^o L'apparition retardée des accidents graves du benzolisme chronique est possible, parfois même un mois après que le malade a abandonné le travail qui a causé l'intoxication restée latente (observation n^o 8).

Une conclusion prophylactique s'en dégage : continuer à surveiller hématologiquement, pendant au moins un mois, les malades qui ont quitté leur travail pour une intoxication alors très légère.

Vu : le Président de la thèse,
HARVIER.

Vu : le Doyen,
BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — Clinique et laboratoire, 20 juin 1923, p. 113.
Clinique Médicale de l'Hôpital Beaujon. Troisième
série. Masson, 1927, p. 51.
- AGASSE-LAFONT. — Caractères hématologiques des pur-
puras toxiques provoqués par le benzène, le benzol
et la benzine (Clinique et Laboratoire, janvier
1934).
- Diagnostic des anémies (Monde Médical, 1^{er} juin
1933).
- Intoxications mortelles par le benzène (Clinique et
Laboratoire, décembre 1933).
- AUBERTIN. — Leucémie et benzol (Monde médical, 15 no-
vembre 1926).
- AUBERTIN et ses collaborateurs. — S. M. H. P., juillet 1932.
- BALTHAZARD. — Intoxications par les hydrocarbures (Traité
de Médecine de R. W. T. Fasc. VI).
- BATCHELAR. — American Journal of Hyg., mai 1927, p. 276 :
Relative toxicity of benzol.
- BÉCLÈRE. — S. M. H., 30 mai 1913.
- BENECH. — Comptes rendus (S. B., 1878, p. 353).
- BERGER-HERMANN. — Contribution à l'étude de l'intoxica-
tion au benzol (Thèse de Strasbourg, 1934).
- BONANO. — Leucopénie expérimentale provoquée par le
benzol et anaphylaxie (Pathologica, 15 mars 1931).

BONCHETTI. — *Giornal di Clin. Med.*, 1922, p. 481 (Anémie pernicieuse par le benzol).

BORDAS. — Leucopénie expérimentale provoquée par le benzol et anaphylaxie (*Pathologica*, 15 mars 1931).

— Sur la toxicité du benzol et du benzène (*Bull. Soc. de Med. Lég. France*, mai 1922).

BORGAMANO. — Contribution à l'étude de l'intoxication benzénique : leucémies et benzène (*Th. Lyon*, 1928-1929).

BOULIGNAT. — Hémopathies benzoliques (*Th. Paris*, 1937).

BRINDEAU. — Deux cas d'anémie grave chez la femme enceinte par intoxication benzolique (*Soc. Méd. Lég. Séance*, 12 janvier 1931).

CATHALA, GRENET, BOLGERT. — Scorbut chez un sujet soumis à une intoxication benzolique professionnelle (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 21 déc. 1936).

CAVAGLIANO. — La riserva alcalina nel benzolismo cronico sperimentale (*Méd. del Lavoro*, 30 juin 1932).

CHAMBOVET. — Les petits signes du benzénisme (*Journal de Méd. de Lyon*, 20 novembre 1922 ; *Th. Lyon*, 1921-1922).

CHASSEVANT. — Intoxication par les benzènes (*Bull. de la Soc. de Méd. Lég. de France*, 1914).

— Toxicité du benzène et de quelques hydrocarbures aromatiques analogues (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, p. 1255).

CLAISSE. — Globulimétrie dans les anémies benzoliques (*Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 7 juin 1940).

CRÉMIEU. — *Journal de Médecine de Lyon*, 1924, p. 251 : La forme anémique grave de l'intoxication benzénique.

DAUTREBANDE. — Action du benzol sur le système vaso-

moteur. La syncope adrénalino benzolique (C. R. Soc. de Biol., 1932, Vol. III).

DELARUE. — Intoxication chronique par le benzol (Th. Paris, 1919-1920).

DELORE et BORGOMANO. — Leucémie au cours de l'intoxication benzénique (Journ. de méd. de Lyon, 20 avril 1928).

DÉROBERT. — Le conditionnement de l'air. Actualités scientifiques et industrielles (Th. Lyon, 1922-1923).

DÉTANG. — Thèse de Lyon, 1922-1923 : Revue générale sur l'empoisonnement par quelques carburants : le benzol et l'essence de pétrole.

DUMAS. — Intoxication par les produits benzéniques (Th. de Nancy, 1933-1934).

DURIEZ. — Les hémopathies benzoliques (Th. Paris, 1933).

DUSTIN. — Remarques sur les effets carryoclasiques du benzol (C. R. Soc. belge de biol., 27 juin 1931).

DUVOIR. — Rapport du XIII^e Congrès de Médecine Légale de langue française : « Les maladies professionnelles causées par la manipulation des hydrocarbures et de leurs principaux dérivés. »

— Quelques poisons industriels : les benzols, les dérivés chlorés et nitrés des hydrocarbures, l'aniline (Journ. méd. fr., novembre 1928).

— Les anémies et les altérations professionnelles du sang (Monde Médical, 1^{er} juin 1933).

— La prévention des hémopathies benzoliques (Le sang, n° 5, 1938).

DUVOIR, POLLET, KREIS et GREENE. — Deux cas mortels d'intoxication benzolique professionnelle (Ann. Méd. Lég., juin 1935).

DUVOIR, POLLET et ARNOLDSON. — La polynévrite benzénique existe-t-elle? (Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 7 mars 1938).

- FABRE. — Altérations du sang dans les maladies professionnelles (Hermann, édit. Paris, 1933).
- FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL. — Intoxication benzolique professionnelle, syndrome médullaire fruste (Soc. méd. hôp. de Paris, 10 novembre 1922).
- S. M. H. 24 nov. 1922, p. 1545 : sur la nature de l'agent toxique en cause dans un cas personnel d'anémie benzolique professionnelle.
- Annales de Médecine 1924, p. 97 — Les altérations sanguines dans l'intoxication benzénique.
- FEIL. — Les intoxications professionnelles par la benzine et le benzol (Presse méd., 28 décembre 1932).
- FEIL. — Le benzolisme professionnel (Presse méd., 21 janvier 1933).
- FLANDIN et ROBERTI. — Purpura hémorragique mortel dû à une intoxication professionnelle par vapeurs de benzol (Soc. Méd. Hôp. Paris, 13 janvier 1922).
- FRANK. — B. K. W., 1915, p. 961-968 : Aleukié und Thrombopenie ; P. 1062 : Aplastische Anämie beim Menschen durch benzoldämpfe und Röntgenstrahlen ; Handbuch der Krankheiten des Blutes, éditeur Springer, 1926.
- GALIACY. — Thèse de Bordeaux, 1923-1924 : De l'action du benzène, du Thorium et d'un sérum hémolytique.
- GOUNELLE et DUMAS (Guy). — S. F. H., Le sang, 1935, n° 2, p. 204 : Manifestations prolongées de l'Intoxication benzolique.
- GUYOT. — S. M. H., 1879.
- HAGEN. — Métabolisme de la vitamine C et intoxication chronique par le benzène (Arch. gewerbepath. Und Gewerbhyg, 17 mai 1938).
- HEIM de BALSAC, AGASSE-LAFONT et FEIL. — Le benzolisme professionnel dans l'industrie du caoutchouc (Presse médicale, 1924, p. 497).

- HEIM de BALSAC, AGASSE-LAFONT. — Réactions hémato-
logiques du benzénisme professionnel (C. R. de
l'assoc. franç. pour l'avenir des sciences. Acad. de
Médecine, février 1911).
- Intoxications mortelles ou de gravité variable, en
série, par emploi d'un adhésif solubilisé par le
benzène (Bull. Acad. Méd., 5 juillet 1933).
- Généralisation des emplois industriels du benzène.
Dangers. Précautions nécessaires (Mouvement Sa-
nitaire, 1934).
- HULTGREN. — C. R. S. B., 1926, t. 95, p. 1063. Importance
du mode d'introduction du benzol sur les éléments
figurés du sang ; C. R. S. B., 1926, t. 95, p. 1060 :
Action du benzol sur la teneur du sang en throm-
bocytes, leucocytes et érythrocytes.
- KOHN-ABREST. — Traité de Toxicologie. Contrôle chimique
de la salubrité de l'air des ateliers (Presse Médi-
cale, 21 juillet 1937).
- KORANYL. — Die breinflussung der Leukaïmia durch Ben-
zol (Berlin Klin. Woch, XXIX, 1912).
- LAIGNEL-LAVASTINE, LÉVY (R.) et DESOILLE. — Un cas mor-
tel d'anémie aplasique hémorragique par intoxi-
cation benzénique professionnelle (Soc. Méd. Hôp.
de Paris, 20 juillet 1928).
- LAMY, KISSEL, PIERQUIN. — Etude clinique et hémato-
logique de 9 cas d'intoxications professionnelles
par le benzol (Bull. et mém. Soc. méd. Hop. Paris,
27 juin 1938).
- LANGLOIS et DESBOUIS. — Hygiène générale et appliquée,
1907. Journal de Physiologie et de Pathologie
générale, 15 mars 1907, t. 9, n° 2 : L'action des
vapeurs de benzol sur le sang.
- LAUNOY et LÉVY-BRUHL. — De l'action comparée du benzène
et du cyclohexane sur les organes hématopoïéti-
ques (C. R. Soc. Biol., 1920, p. 215).

- LEGGE (F.-M.). — J. I. H. 1920 (Empoisonnements chroniques par le benzol).
- LÉCHELLE, COSTE, TIEFFRY et CUADRANO. — Modalités cliniques de l'intoxication benzolique, leur pronostic, leur prophylaxie. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 7 juin 1940.
- LÉVY-BRUHL. — Action leucolytique du benzène : Les applications à la thérapeutique (Biologie Médicale, n° 10, 1921).
- LIGNAC. — Die benzollenkamie bei Menschen und Weissen Mäuser (Klinische Wochenschrift, 21 juillet 1933).
- LOEPER, CHABROL, COTTET et LESURE. — (C. R. Soc. Biol., p. 388, 1936).
- MARCHAL, MAUREL et FORGE. — Syndrome agranulocytaire avec nécrose, dû à une intoxication professionnelle (Sang, p. 430, 1937).
- MAZEL. — Intoxication par le benzène (VIII^e Congrès de Médecine légale de langue française, mai 1923).
- MERKLEN, GIRY et ISRAEL. — Etude clinique et anatomique d'un cas d'aleucie vraie (Pr. Méd., 6 oct. 1934 et Sang, n° 8, 1934).
- MOSS. — Thèse de Paris, 1920 : Applications thérapeutiques du benzol.
- NEWTON. — J. A. M. A., 24 avril 1920, t. 74, p. 1149-1150 : Industrial blood poisoning.
- OETTINGER. — A propos de deux cas d'intoxication chronique par le benzol (Soc. Med. lég., 13 mars 1922).
- OVARY. — Contribution à l'étude des anémies benzoliques professionnelles (Thèse Médic., Paris, 1935).
- PAJAUD. — Contribution à l'étude pharmacodynamique et tonico-logue des intoxications par le benzène (Th. Bordeaux, 1906).
- PERRAULT (M.). — Principaux accidents du benzolisme professionnel (Sc. Méd. pratique, n° 3, 1939).

POLICARD et BERNHEIM. — Documents expérimentaux concernant les variations de la sensibilité à l'action du benzol (Lyon-Médical, 31 août 1924).

RIVET et GUÉDÉ. — S. M. H. 20 juillet 1928, p. 1234. Intoxications benzéniques mortelles.

ROUBINET. — Benzolisme professionnel (Th. Méd. Paris, 1939).

SELLING. — A preliminary report of some cases of purpura hémorrhagia to benzol poisoning (John Hopkins Hôpital Bulletin, 1910, p. 33, t. XXI).

TANON. — L'ingestion de lait pour combattre l'intoxication dans l'industrie du caoutchouc (Bull. Acad. de med. Paris, p. 431, 1936).

TARA. — Le benzénisme larvé chez la femme enceinte et chez les ouvriers de la région parisienne (Sang, n° 11, 1937 et n° 12, 1938).

TELEKY. — Benzol et benzine (Médecine du Travail, juillet 1938).

TELEKY und WEINER. — K. W., 1924, p. 226 : Uber Benzolvergiftung.

TZANCK, DREYFUSS et JAIS. — Hémopathie post-benzolique et leucoblastose médullaire (Sang, n° 11, 1937).

TZANCK. — L'intolérance dans la médecine du travail (Médecine du travail, mars 1938).

VIGLIANI et GIANNINI. — Détermination des sulfates urinaires dans la prévention du benzolisme (Rass. méd. ind., t. 8, décembre 1937).

WEIL (P.-E.). — Leucémie post-benzolique (Bull. et mém. soc. méd. Hôp. de Paris, 15 février 1932 et 29 octobre 1932).

— A propos de l'intoxication benzolique (Sang, n° 12, 1938).

WEIL et BENZAQUEN. — Un cas d'anémie aplastique pure d'origine benzolique (S. F. H., 5 février 1935).

- WEIL (P.-E.). — Paris médical, 5 Août 1933, p. 112 : Les hémopathies benzoliques.
- WEIL (P.-E.) et POLLET. — Le sang, 1927, tome 1^{er}, n° 4, p. 307 : Le sol hématique. Considérations générales sur les maladies familiales du sang.
- WEIL (P.-E.) et LEHMANN. — S. F. H., 5 juillet 1933, Le Sang, 1933, t. 7, p. 865.
- WEIL (P.-E.) et BENZAQUEN. — Anémie grave, durable, d'origine benzolique (Le Sang, n° 3, 1935).
- WEIL et PERLÈS. — Anémie Biermérienne d'origine benzolique (Société Médicale Hôpitaux de Paris, 5 juillet 1940).
-

